

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/051297

International filing date: 21 March 2005 (21.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: IT  
Number: MI2004A000579  
Filing date: 25 March 2004 (25.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 22 April 2005 (22.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

EPO - DG 1

PCT/EP200 5/ 0 5 1 2 9 7

29.03.05

29. 03. 2005

(76)



# *Ministero delle Attività Produttive*

*Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività*

*Ufficio Italiano Brevetti e Marchi*

*Ufficio G2*

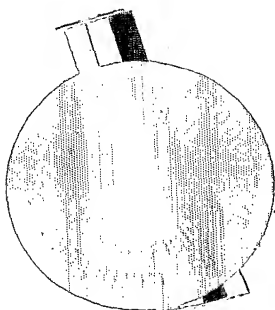


**Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:  
INVENZIONE INDUSTRIALE N. MI 2004 A 000579**

Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

Roma, li.....

07 MAR. 2005



IL FUNZIONARIO

Giampietro Carlotto

*Giampietro Carlotto*

**MODULO A (1/2)**

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI (U.I.B.M.)

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE N°

**MI. 2004 A 0 0 0 5 7 9**



**A. RICHIEDENTE/I**

COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1	ZAMBON GROUP S.p.A.		
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2	PG	COD. FISCALE PARTITA IVA	A3 00691950240
INDIRIZZO COMPLETO	A4	VIA DELLA CHIMICA, 9 - 36100 VICENZA (VI)		
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1			
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2		COD. FISCALE PARTITA IVA	A3
INDIRIZZO COMPLETO	A4			

**B. RECAPITO OBBLIGATORIO IN MANCANZA DI MANDATARIO**

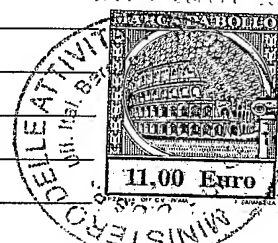
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	B0	(D = DOMICILIO ELETTIVO, R = RAPPRESENTANTE)
INDIRIZZO	B1	
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	B2	
	B3	

**C. TITOLO**

	C1	PROCESSO DI PREPARAZIONE DI GABAPENTINA
--	----	---

**D. INVENTORE/I DESIGNATO/I (DA INDICARE ANCHE SE L'INVENTORE COINCIDE CON IL RICHIEDENTE)**

COGNOME E NOME	D1	
NAZIONALITÀ	D2	
COGNOME E NOME	D1	
NAZIONALITÀ	D2	
COGNOME E NOME	D1	
NAZIONALITÀ	D2	
COGNOME E NOME	D1	
NAZIONALITÀ	D2	



**E. CLASSE PROPOSTA**

SEZIONE		CLASSE		SOTTOCLASSE		GRUPPO		SOTTOGRUPPO	
E1	C	E2	07	E3	C	E4	227	E5	40

**F. PRIORITA'**

DERIVANTE DA PRECEDENTE DEPOSITO ESEGUITO ALL'ESTERO

STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	
STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	

**G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI**

FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	G1	
-----------------------------	----	--

ALESSANDRA LONGONI (N. ISCRIZIONE ALBO 492 BM)

**I. MANDATARIO DEL RICHIEDENTE PRESSO L'UIBM**

LA/E SOTTOINDICATA/E PERSONA/E HA/HANNO ASSUNTO IL MANDATO A RAPPRESENTARE IL TITOLARE DELLA PRESENTE DOMANDA INNANZI ALL'UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI CON L'INCARICO DI EFFETTUARE TUTTI GLI ATTI AD ESSA CONNESSI (DPR 20.10.1998 N. 403).

NUMERO ISCRIZIONE ALBO COGNOME E NOME;	<b>I1</b>	492BM LONGONI ALESSANDRA
DENOMINAZIONE STUDIO	<b>I2</b>	ZAMBON GROUP S.P.A. - DIREZIONE PROPRIETÀ INTELLETTUALE
INDIRIZZO	<b>I3</b>	VIA LILLO DEL DUCA, 10
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	<b>I4</b>	20091 BRESCO (MI)
L. ANNOTAZIONI SPECIALI	<b>L1</b>	

**M. DOCUMENTAZIONE ALLEGATA O CON RISERVA DI PRESENTAZIONE**

TIPO DOCUMENTO	N. ES. ALL.	N. ES. RIS.	N. PAG. PER ESEMPLARE
PROSPETTO A, DESCRIZ., RIVENDICAZ. (OBBLIGATORI 2 ESEMPLARI)	1		17
DISEGNI (OBBLIGATORI SE CITATI IN DESCRIZIONE, 2 ESEMPLARI)			
DESIGNAZIONE D'INVENTORE		1	
DOCUMENTI DI PRIORITÀ CON TRADUZIONE IN ITALIANO			
AUTORIZZAZIONE O ATTO DI CESSIONE			

LETTERA D'INCARICO

PROCURA GENERALE

RIFERIMENTO A PROCURA GENERALE

(SI/NO)

SI

(LIRE/EURO)

IMPORTO VERSATO ESPRESSO IN LETTERE

ATTESTATI DI VERSAMENTO

FOGLIO AGGIUNTIVO PER I SEGUENTI  
PARAGRAFI (BARRARE I PRESCELTI)  
DEL PRESENTE ATTO SI CHIEDE COPIA  
AUTENTICA? (SI/NO)  
SI CONCEDE ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL  
PUBBLICO? (SI/NO)

EURO

A

SI

NO

CENTOOTTANTOTTO/51

D

F

DATA DI COMPILAZIONE

24 MARZO 2004

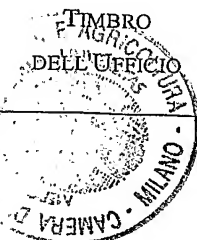
FIRMA DEL/DEI

RICHIEDENTE/I

ALESSANDRA LONGONI (N. ISCRIZIONE ALBO 492 BM)

**VERBALE DI DEPOSITO**

NUMERO DI DOMANDA	<b>MI 2004 A 0 0 0 5 7 9</b>		
C.C.I.A.A. DI	MILANO		COD. 15
IN DATA	<b>25 MAR. 2004</b>	, IL/I RICHIEDENTE/I SOPRAINDICATO/I HA/HANNO PRESENTATO A ME	
LA PRESENTE DOMANDA CORREDATA DI N.	00	FOGLI AGGIUNTIVI PER LA CONCESSIONE DEL BREVETTO SOPRARIPORTATO.	
N. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE			
IL DEPOSITANTE	L'UFFICIALE ROGANTE		
ALESSANDRA LONGONI	CORTONESI MAURIZIO		



**PROSPETTO MODULO A**  
**DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE**

<b>NUMERO DI DOMANDA:</b> <b>2004 A 0 0 0 5 7 9</b>	<b>DATA DI DEPOSITO:</b> <b>25 MAR. 2004</b>
<b>A. RICHIEDENTE/I</b> COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE, RESIDENZA O STATO	
ZAMBON GROUP S.p.A. – VICENZA (VI)	
<b>C. TITOLO</b>	
PROCESSO DI PREPARAZIONE DI GABAPENTINA	

	SEZIONE	CLASSE	SOTTOCLASSE	GRUPPO	SOTTOGRUPPO
<b>E. CLASSE PROPOSTA</b>	C	07	C	227	40
<b>O. RIASSUNTO</b>					

La presente invenzione riguarda un processo per la preparazione di gabapentina e, più in particolare, riguarda un processo di precipitazione di gabapentina attraverso acidificazione di una soluzione acquosa derivante dal riarrangiamento di Hofmann della monoammide dell'acido 1,1-cicloesandiacetico.

**P. DISEGNO PRINCIPALE**



FIRMA DEL/DEI  
RICHIEDENTE/I

ALESSANDRA LONGONI (N. ISCRIZIONE ALBO 492 BM)

“Processo di preparazione di gabapentina”

Descrizione

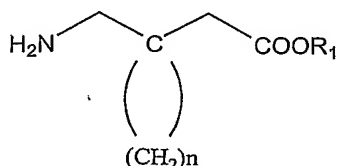
La presente invenzione riguarda un processo per la preparazione di gabapentina e, più in particolare, riguarda un processo di precipitazione di gabapentina attraverso acidificazione di una soluzione acquosa derivante dal riarrangiamento di Hofmann della monoammide dell'acido 1,1-cicloesandiacetico.

La gabapentina, acido 1-(amminometil)-cicloesanacetico (The Merck Index, XII ed., pag. 733, n° 4343), è un noto farmaco ad attività antiepilettica descritto per la prima volta da Warner-Lambert Co. nel brevetto US 4.024.175.

In letteratura sono riportati diversi processi per la preparazione di gabapentina, si vedano ad esempio i brevetti US 4.024.175 già citato, US 5.068.413 e US 5.091.567 entrambi a nome Godecke AG.

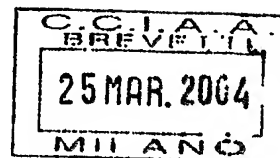
Sostanzialmente tutti questi metodi prevedono l'isolamento di un sale di gabapentina ed una fase di purificazione finale che consiste nel trattamento di una soluzione acquosa di detto sale (generalmente cloridrato) attraverso una resina a scambio ionico basica debole, l'evaporazione totale dell'acqua dalla soluzione acquosa di gabapentina eluita dalla resina e la cristallizzazione da un solvente alcolico, generalmente metanolo o miscele metanolo/isopropanolo oppure etanolo/etere.

Il brevetto US 4.024.175 descrive vari processi per la preparazione di gabapentina o composti analoghi di formula



MI 2004 A 0 0 0 5 7 9

in cui R<sub>1</sub> è un atomo di idrogeno o un alchile inferiore e n è 4, 5 o 6;



caratterizzati dall'utilizzo di metodi convenzionali per la preparazione di ammine primarie o amminoacidi quali, ad esempio, il riarrangiamento di Curtius, Hofmann e Lossen.

In particolare nel suddetto brevetto a nome Warner Lambert Co., esempio 4 variante A, 'colonna 5 viene descritta la sintesi del derivato omologo ciclico inferiore di gabapentina, acido 1-(metilammino)-1-ciclopentanacetico, attraverso il riarrangiamento di Hofmann della monoammide dell'acido 1,1-ciclopentandiacetico condotto in presenza di sodio ipobromito, acidificazione ed estrazione a cui segue una fase finale di purificazione del cloridrato ottenuto che consiste nell'eluizione attraverso una resina a scambio ionico basica e nella ricristallizzazione da alcoli.

La domanda di brevetto internazionale WO 02/34709 a nome della stessa Richiedente descrive la sintesi di gabapentina attraverso il riarrangiamento di Hofmann della monoammide dell'acido 1,1-cicloesandiacetico in presenza di sodio ipoclorito, acidificazione, estrazione, purificazione del cloridrato di gabapentina ottenuto attraverso una resina cationica forte e ricristallizzazione.

Sono stati descritti inoltre alcuni metodi alternativi all'utilizzo della resina a scambio ionico per la conversione della gabapentina cloridrato in gabapentina.

Nella domanda di brevetto WO 98/28255 (Teva) viene descritto un processo per la preparazione di gabapentina dal corrispondente cloridrato che comprende la purificazione della gabapentina cloridrato dai sali inorganici derivanti dalla sintesi per (a) solubilizzazione della gabapentina cloridrato in solventi organici in cui i sali inorganici sono insolubili, (b) filtrazione e (c) eventuale evaporazione del solvente; il trattamento di una soluzione di gabapentina cloridrato con un'ammina

in un solvente in modo che precipiti gabapentina forma III e la cristallizzazione per ottenere gabapentina forma II.

Nella domanda di brevetto WO 00/58268 (Bioindustria Laboratorio Italiano Medicinali S.p.A.) la separazione dei sali inorganici dalla gabapentina viene effettuata per diafiltrazione.

Inoltre, nella domanda di brevetto internazionale WO 03/070683 (Shasun Chemicals and Drugs Limited) viene descritto un processo di preparazione di sali di addizione di gabapentina con acidi minerali quali solforico e fosforico e la conversione di detti sali in gabapentina anidra forma II.

Sebbene siano note una varietà di metodiche per la preparazione e la purificazione di gabapentina, esse presentano alcuni svantaggi.

I processi basati sull'utilizzo di derivati dell'acido 1,1-cicloesandiacetico conducono prevalentemente, se non esclusivamente, alla preparazione di un sale di gabapentina disciolto in soluzione acquosa.

Fondamentalmente per ragioni di costi, nella comune pratica industriale viene generalmente prodotto l'intermedio cloridrato di gabapentina.

Tali soluzioni contenenti il sale intermedio costituiscono elevati volumi di liquidi non idonei dal punto di vista dell'applicazione industriale del processo.

Inoltre, uno dei problemi principali relativo allo smaltimento dei reflui prodotti da tali processi è legato alla quantità enorme di anioni inorganici in esse contenuti.

Detto sale intermedio deve essere necessariamente convertito in gabapentina pura per mezzo di metodiche di purificazione tra cui il più utilizzato a livello industriale è sicuramente il passaggio attraverso resine a scambio ionico.

Oltre all'ottenimento di gabapentina pura il trattamento è finalizzato a ridurre il



contenuto dei sali inorganici prodotti nella fase di isolamento.

I sali inorganici presenti nella soluzione acquosa di gabapentina cloridrato sono generalmente sali di sodio quali ad esempio sodio cloruro.

La suddetta procedura richiede una notevole quantità di eluenti considerando le varie fasi che abitualmente caratterizzano un processo cromatografico come, ad esempio, l'alimentazione della colonna, l'eluizione del prodotto, i lavaggi e la rigenerazione delle resine utilizzate.

È possibile notare, quindi, come il processo necessiti, in modo insito nella comune procedura di attuazione industriale, un notevole impiego di tempo, elevati costi delle apparecchiature e produca una considerevole quantità di reflui.

Risulta evidente come questa procedura comporti un particolare sforzo per l'impianto di smaltimento.

Si rende, di conseguenza, necessario lo studio di metodiche alternative che consentano l'attuazione del processo di sintesi di gabapentina in tempi ridotti, limitando gli apparati presenti in impianto ed in condizioni che permettano di ridurre la quantità di reflui prodotti.

Abbiamo ora sorprendentemente trovato un processo per la preparazione di gabapentina a livello industriale che permette, attraverso l'isolamento diretto di gabapentina, il superamento degli inconvenienti presentati dai processi descritti dalla tecnica nota.

Costituisce pertanto oggetto della presente invenzione un processo di sintesi di gabapentina che comprende:

- a. il riarrangiamento di Hofmann della monoammide dell'acido 1,1-cicloesandiacetico;



b. la precipitazione di gabapentina attraverso la acidificazione ad un pH compreso tra 4 e 6,3 della miscela di reazione ottenuta da detto riarrangiamento con un acido organico od inorganico.

Il processo oggetto della presente invenzione prevede una prima fase in cui viene condotto il riarrangiamento di Hofmann della monoammide dell'acido 1,1-cicloesandiacetico secondo tecniche note.

Preferibilmente il riarrangiamento di Hofmann della monoammide viene effettuato seguendo la metodica descritta nella domanda di brevetto internazionale WO 02/34709, già citata, a nome della stessa richiedente.

La miscela di reazione ottenuta al termine del riarrangiamento ha un pH attorno ad un valore di 12 ed è composta prevalentemente dal sale sodico di gabapentina sotto forma di carbammato (gabapentina presente ad una concentrazione che può variare dal 10 al 14%), alogenuro di sodio e tracce di sodio idrossido.

La reazione di acidificazione della miscela acquosa ottenuta viene condotta attraverso l'utilizzo di noti acidi organici od inorganici quali, ad esempio, acido acetico, citrico, cloridrico, formico, maleico, metansolfonico, ossalico e tartarico od eventualmente loro miscele.

Gli acidi sono generalmente utilizzati nella reazione in forma pura, in soluzione acquosa od in fase gassosa.

La fase di acidificazione si effettua preferibilmente con acidi organici in quanto il loro utilizzo comporta la presenza in soluzione di sali facilmente eliminabili attraverso metodiche convenzionali quale, ad esempio, la cristallizzazione.

Ancor più preferibilmente la fase di acidificazione è condotta con acido formico preferibilmente in forma pura od in soluzione acquosa.

L'acido formico in soluzione acquosa è preferibilmente utilizzato ad una concentrazione compresa tra 85 e 96%

L'utilizzo di detto acido è particolarmente favorevole dal punto di vista operativo perchè il processo condotto in queste condizioni produce una minima quantità di sale residuo e, di conseguenza, permette di ottenere un prodotto di elevata purezza.

La temperatura alla quale viene condotta la fase di acidificazione non è da considerarsi un parametro critico.

Preferibilmente la reazione è condotta a temperatura ambiente per una più agevole ed economica gestione del processo.

Il processo oggetto della presente invenzione prevede che la miscela di fine Hofmann venga acidificata ad un pH ottimale per la precipitazione dell'amminoacido sotto forma di sale interno.

È noto che la solubilità di gabapentina in acqua ad una temperatura di 20°C è pari circa all'11% ed a 0°C al 8,5% circa.

È noto, inoltre, che il punto isoelettrico dell'amminoacido si raggiunge ad un pH di 7,14.

Addizionando una quantità di acido necessaria a raggiungere il punto isoelettrico, in soluzione sono presenti in miscela: gabapentina, alogenuro di sodio (direttamente proveniente dal riarrangiamento) ed una miscela di sodio bicarbonato e sale sodico dell'acido utilizzato.

Il sodio bicarbonato è il prodotto che si ottiene dalla decomposizione operata dall'acido utilizzato sul sale sodico del carbammato di gabapentina, specie chimica che si ottiene al termine del riarrangiamento.

Ad un valore di pH corrispondente al punto isoelettrico dell'amminoacido, il sodio bicarbonato presente potrebbe decomporre a sodio carbonato alterando il pH dell'ambiente acquoso, compromettendo così inevitabilmente la resa del processo.

Al fine di evitare questo tipo di reazione, la miscela ottenuta dal riarrangiamento viene acidificata ad un pH tale da consentire la completa eliminazione del bicarbonato.

Preferibilmente la miscela di reazione viene acidificata ad un pH compreso tra 5,5 e 6,3.

Ancor più preferibilmente la miscela di reazione viene acidificata ad un pH attorno ad un valore di 6,2-6,3.

In queste condizioni, l'ambiente di reazione sarà prevalentemente composto da: gabapentina, alogenuro di sodio, sale sodico dell'acido utilizzato e, probabilmente, tracce dell'acido libero.

Costituisce un vantaggio dal punto di vista operativo l'utilizzo di un acido debole e non particolarmente altobollente quali, ad esempio, acido acetico e formico, al fine di eliminare un eventuale leggero eccesso di detto acido libero attraverso metodiche convenzionali quali, ad esempio, pressione ridotta, riscaldamento o distillazione.

La gabapentina isolata viene sottoposta a cristallizzazione da solventi organici secondo tecniche convenzionali.

Preferibilmente la fase di cristallizzazione è effettuata da alcoli ed ancor più preferibilmente da miscele metanolo/isopropanolo.

Operativamente, si procede individuando la quantità equivalente di acido da utilizzare per portare il pH della miscela di fine Hofmann ad un valore attorno a

6,3.

Quindi, alla soluzione derivante dal riarrangiamento di Hofmann viene aggiunta la quantità prestabilita di acido.

Preferibilmente la soluzione derivante dal riarrangiamento di Hofmann viene direttamente gocciolata nella quantità prestabilita di acido, operazione che facilita la precipitazione di gabapentina, elimina il problema della formazione di schiume e rende la reazione facilmente riproducibile.

Con il termine gocciolata si comprende anche l'operazione industriale di aggiunta a piccole porzioni.

Sulla miscela ottenuta si effettua un controllo del pH il quale viene eventualmente corretto per aggiunta dell'acido utilizzato nel processo.

La sospensione ottenuta viene riscaldata permettendo di eliminare eventuali tracce di acido libero e di isolare per precipitazione gabapentina.

Il riscaldamento viene preferibilmente condotto fino ad ottenere il completo dissolvimento della sospensione.

La gabapentina isolata viene, infine, sottoposta a cristallizzazione da solventi organici secondo tecniche convenzionali.

Il processo oggetto della presente invenzione consente di ottenere gabapentina forma II direttamente dalla soluzione acquosa ottenuta dal riarrangiamento di Hofmann.

Non vi è dubbio che le metodiche di preparazione che prevedono l'isolamento di gabapentina in forma salificata siano efficienti dal punto di vista industriale, tuttavia, esse obbligano ad un passaggio sintetico addizionale al fine di convertire il sale di gabapentina ad amminoacido libero.



Quindi, uno dei vantaggi pratici derivanti dal processo fin qui descritto è quello di eliminare completamente il ciclo di purificazione, che nel caso di utilizzo di resine a scambio ionico richiede ben due cicli per singola carica di sale di gabapentina.

Si eliminano, in conseguenza di quanto sopra riportato, tutti gli apparati (serbatoi, colonne, evaporatori, etc.) collegati alla purificazione e secondariamente le ore di lavoro dedicate alla stessa.

Il processo oggetto della presente invenzione permette, quindi, di ottenere gabapentina, senza variazioni apprezzabili di resa, con un numero di passaggi sintetici minore rispetto alle metodiche convenzionali e, di conseguenza, con tempi e costi ridotti.

Inoltre si limita notevolmente l'impiego di reagenti e solventi con ulteriori vantaggi sotto il profilo dello smaltimento dei reflui industriali.

Il processo è molto efficiente e permette di ottenere un prodotto con elevata purezza, quasi del tutto esente dal corrispondente lattame che è una sostanza dotata di una certa tossicità (Von A. Enders et al., *Arzneimittel Forschung*, 10, (1960), 243-250).

È quindi evidente come il processo oggetto della presente invenzione sia vantaggioso rispetto a quelli già descritti in letteratura.

Una realizzazione pratica del processo oggetto della presente invenzione prevede il riarrangiamento di Hofmann della monoammide dell'acido 1,1-cicloesadiacetico condotta secondo metodi convenzionali, l'aggiunta della miscela ottenuta ad una soluzione di acido organico in quantità tale da portare il pH della soluzione attorno ad un valore di 6,3, il controllo del pH della miscela di reazione, il riscaldamento della miscela fino al completo dissolvimento della sospensione

ottenuta, il controllo del pH della miscela di reazione e la precipitazione di gabapentina attraverso il graduale raffreddamento della stessa. Il solido così precipitato viene filtrato e lavato preferibilmente con un solvente alcolico, seccato e ricristallizzato da alcoli secondo tecniche comuni.

Una realizzazione pratica preferita del processo, oggetto della presente invenzione, prevede il riarrangiamento di Hofmann della monoammide dell'acido 1,1-cicloesadiacetico condotta secondo quanto descritto nella domanda di brevetto internazionale WO 02/34709, già citata, a nome della stessa richiedente, l'aggiunta della miscela ottenuta ad una soluzione di acido organico in quantità tale da portare il pH della soluzione attorno ad un valore di 6,3, il controllo del pH della miscela di reazione, il riscaldamento della miscela fino al completo dissolvimento della sospensione ottenuta, il controllo del pH della miscela di reazione e la precipitazione di gabapentina attraverso il graduale raffreddamento della stessa. Il solido così precipitato viene filtrato e lavato preferibilmente con un solvente alcolico, seccato e ricristallizzato da solventi alcolici secondo tecniche note.

Allo scopo di meglio illustrare la presente invenzione vengono ora forniti i seguenti esempi.

#### Esempio 1

Il riarrangiamento di Hofmann della monoammide dell'acido cicloesandiacetico viene condotto secondo quanto descritto nella domanda di brevetto internazionale WO 02/34709 esempio 1, pagina 3, a nome della stessa richiedente.

In un reattore da 1 l sotto azoto sono stati caricati 80,0 grammi di acido formico (1,738 moli, 2,31 eq.) e vi sono stati gocciolati 1000 grammi di soluzione ottenuta

dal riarrangiamento di Hofmann contenente gabapentina al 12,85% (0,750 moli) nell'arco di 20 minuti ad una temperatura attorno ai valori ambientali.

Viene controllato il pH della miscela (pH=6,3), in caso di necessità il pH viene corretto a 6,2-6,3 attraverso l'aggiunta di acido formico.

La soluzione è stata scaldata attorno ai 70°C per il tempo necessario a portare tutto in soluzione (20-30 minuti all'incirca).

Si riporta quindi la temperatura della soluzione attorno ai 50°C e la si mantiene a tale temperatura per circa 2 ore. Viene nuovamente controllato il pH della miscela (pH=6,3), in caso di necessità il pH viene corretto a 6,2-6,3 attraverso l'aggiunta di acido formico mantenendo la miscela di reazione per ulteriori 30 minuti a 50°C.

La temperatura della miscela viene portata da 50°C a 20°C nell'arco di tempo di circa 2 ore e in seguito si raffredda la temperatura fino agli 0°C in circa 1 ora.

Si mantiene la temperatura a 0°C per ulteriori circa 2 ore.

Il precipitato viene filtrato, spremuto sul filtro e lavato con 65 grammi di isopropanolo raffreddato a 0°C.

Il solido è stato seccato in stufa da vuoto a 45°C ottenendo 100,0 grammi di gabapentina grezza (resa = 77%, titolo gabapentina = 99,5%)

#### Purificazione:

In un reattore da 1 l sotto azoto sono stati caricati 45,0 grammi di gabapentina grezza, 21,5 grammi di acqua demineralizzata e 26,6 grammi di metanolo.

La sospensione è stata scaldata a 50°C per 30 minuti quindi vi sono stati gocciolati nell'arco di 30 minuti 111,8 grammi di isopropanolo.

La sospensione è rimasta a 50°C per ulteriori 30 minuti quindi è stata raffreddata a 25°C in circa 2 ore e da 25 a 0°C in circa 1 ora.



- 13 -

La temperatura è stata mantenuta a 0°C per una ulteriore ora ed in seguito il solido è stato filtrato e lavato sul filtro con 37,0 grammi di isopropanolo raffreddato a 0°C.

Il prodotto è stato seccato ottenendo 40 grammi di gabapentina cristallizzata (resa = 89%, titolo gabapentina = 100,0 %).

Resa complessiva del processo = 67%

#### Esempio 2

In una beuta da 1l sotto azoto si caricano 147,2 g di sodio idrossido soluzione al 30% (pari a 1,106 moli; 1,10 eq.) e 147,2 g di acqua demineralizzata.

La soluzione viene raffreddata a 0°C e vi vengono caricati a porzioni 200,0 g di monoammide dell'acido 1,1-cicloesandiacetico (pari a 1,005 moli; 1,00 eq.).

Dopo aver caricato circa due terzi della monoammide, si continuano le aggiunte lasciando salire la temperatura per facilitare la dissoluzione, senza mai superare i 20°C.

Separatamente, in un reattore da 2 l sotto azoto si caricano 628,0 g di sodio ipoclorito soluzione al 12.5% (pari a 1,055 moli; 1,05 eq.) contenente sodio idrossido al 1,03% (pari a 0,162 moli; 0,16 eq.) e 125,8 g di sodio idrossido soluzione al 30% (pari a 0,944 moli; 0,94 eq.).

La soluzione viene raffreddata a -10°C e si aggiungono nell'arco di tre ore 494,0 g di soluzione di monoammide dell'acido 1,1-cicloesandiacetico in soda mantenendo la temperatura a -10°C.

Al termine si tiene la miscela di reazione a -10°C per altre due ore, quindi si porta la temperatura da -10° a 20°C in quattro ore, avendo l'accortezza di controllare eventuali esotermie.



Si mantiene la reazione a 20°C per altre due ore, quindi si controlla la presenza di potere ossidante per mezzo di cartina amido-iodurata e l'eventuale eccesso di potere ossidante viene eliminato aggiungendo 0,3 g di sodio metabisolfito.

Alla soluzione vengono aggiunti 3 g di carbone attivo e la soluzione viene tenuta in agitazione per 15 minuti, quindi filtrata sotto vuoto su un letto di circa 1 cm di altezza di celite.

La soluzione così ottenuta (pH circa 12,5) viene controllata tramite titolo HPLC (utile per predeterminare la quantità di acido da utilizzare) ed è pronta per la fase di acidificazione, isolamento e cristallizzazione condotta operando in modo analogo a quanto descritto nell'Esempio 1.

#### Esempio 3

Operando in maniera analoga a quanto descritto nell'Esempio 1, è stata condotta la precipitazione di gabapentina sostituendo all'acido formico una quantità equivalente di altri acidi o miscele.

I risultati ottenuti sono riportati in Tabella:

Tabella

Acido	Resa (%)
cloridrico	63
citrico	62
L-tartarico	67
maleico	58
acetico	57
ossalico	68
metansolfonico	57
formico + cloridrico (10% molare)	76

I dati riportati si riferiscono a gabapentina grezza cioè isolata dalla precipitazione e non cristallizzata.

Rivendicazioni

- 1) Un processo di sintesi di gabapentina che comprende:
  - a. il riarrangiamento di Hofmann della monoammide dell'acido 1,1-cicloesandiacetico;
  - b. la precipitazione di gabapentina attraverso la acidificazione ad un pH compreso tra 4 e 6,3 della miscela di reazione ottenuta da detto riarrangiamento con un acido organico od inorganico.
- 2) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui la miscela di reazione viene acidificata ad un pH compreso tra 5,5 e 6,3
- 3) Un processo secondo la rivendicazione 2 in cui la miscela di reazione viene acidificata ad un pH attorno ad un valore di 6,2-6,3.
- 4) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui la acidificazione della miscela di reazione viene condotta con un acido organico.
- 5) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui la acidificazione della miscela di reazione viene condotta con un acido scelto tra acido acetico, citrico, cloridrico, formico, maleico, metansolfonico, ossalico e tartarico o loro miscele.
- 6) Un processo secondo la rivendicazione 5 in cui la acidificazione della miscela di reazione viene condotta con una miscela di acido cloridrico e formico.
- 7) Un processo secondo la rivendicazione 5 in cui la acidificazione della miscela ottenuta viene condotta con acido formico.
- 8) Un processo secondo la rivendicazione 7 in cui l'acido formico viene utilizzato in soluzione acquosa.
- 9) Un processo secondo la rivendicazione 8 in cui l'acido formico viene utilizzato in soluzione acquosa ad una concentrazione compresa tra 85 e 96%.

Dott. Alessandra Longoni

- 17 -

Alessandra Longoni

N. Iscrizione Albo 492 BM

